

# 多器官功能障碍综合征大鼠小肠深肌层 Cajal 间质细胞的凋亡现象

谢明征 齐清会

**【摘要】目的** 观察多器官功能障碍综合征 (MODS) 大鼠小肠深肌层 Cajal 间质细胞 (ICC-DMP) 的凋亡现象, 以及表型标志酪氨酸激酶受体 (c-kit)、线粒体凋亡信号通路 Bcl-2 和 Bax 表达的变化, 揭示 MODS 状态下胃肠运动功能障碍的机制。**方法** 健康成年 Wistar 大鼠 40 只, 按随机数字表法分为对照组 (20 只) 和 MODS 组 (20 只)。经腹腔注射  $8 \times 10^8$  cfu/mL 大肠杆菌混悬液 1 mL 制备细菌性腹膜炎致 MODS 大鼠模型; 对照组给予等量生理盐水。制模 24 h 后, 取大鼠上段小肠肌层制作全厚标本, 分别应用透射电镜扫描、免疫荧光双标染色、激光扫描共聚焦显微镜, 观察两组大鼠小肠 ICC-DMP 的超微结构、网络结构及 c-kit 和 Bax/Bcl-2 的表达。**结果** 大体标本观察显示: 对照组大鼠胃肠蠕动正常; MODS 组大鼠麻痹性胃肠梗阻症状明显。透射电镜下观察显示: ICC-DMP 中间丝结构清晰, 无肿胀线粒体, 染色质分布均匀, 核周聚集少量异染色质; MODS 组 ICC-DMP 中间丝模糊, 线粒体肿胀明显, 细胞核内有大量染色体聚集。共聚焦显微镜下观察显示: 对照组 ICC-DMP 网络结构清晰, c-kit 和 Bcl-2 表达强烈且区域重合, 而 Bax 表达较弱并呈散点样分布; MODS 组 ICC-DMP 数量较对照组显著减少 (个/HP:  $15.80 \pm 2.30$  比  $25.70 \pm 3.97$ ,  $t=6.819$ ,  $P=0.000$ ), 网络完整性损伤明显; c-kit 和 Bcl-2 的表达较对照组明显降低 [c-kit (荧光强度):  $129.56 \pm 36.90$  比  $307.23 \pm 40.07$ ,  $t=10.314$ ,  $P=0.000$ ; Bcl-2 (荧光强度):  $103.23 \pm 25.19$  比  $378.92 \pm 43.79$ ,  $t=17.259$ ,  $P=0.000$ ], 而 Bax 表达较对照组明显增加 (荧光强度:  $270.94 \pm 36.98$  比  $92.57 \pm 20.92$ ,  $t=-13.277$ ,  $P=0.000$ )。**结论** MODS 致胃肠动力障碍的机制可能与 ICC-DMP 超微结构损伤、c-kit 表型改变和线粒体凋亡途径的激活密切相关。

**【关键词】** 多器官功能障碍综合征; 深肌层 Cajal 间质细胞; 细胞凋亡; Bax; Bcl-2

**Apoptosis of interstitial cells of Cajal in deep muscular layer of small intestine in rats with multiple organ dysfunction syndrome** Xie Mingzheng, Qi Qinghui. Department of Acute Abdomen Surgery, First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning, China

Corresponding author: Qi Qinghui, Email: qiqh@medmail.com.cn

**【Abstract】Objective** To observe the apoptosis of interstitial cells of Cajal in deep muscular layer (ICC-DMP) of small intestine in rats with multiple organ dysfunction syndrome (MODS) as a result of bacterial peritonitis, and the expression of c-kit (an ICC phenotype marker) and Bax/Bcl-2, in order to investigate the mechanism of gastrointestinal motility dysfunction in MODS. **Methods** According to the random number table, 40 Wistar rats were randomly divided into two groups: control group ( $n=20$ ) and MODS group ( $n=20$ ). The MODS model in rats was reproduced by intraperitoneal injection of  $8 \times 10^8$  cfu/mL *Escherichia coli* suspension 1 mL, and the control group was given the same amount of normal saline. After 24 hours, the upper small intestine was harvested for examination. Ultrastructure of ICC-DMP was observed using electron microscope. The network structure of ICC-DMP and the expression of c-kit and Bax/Bcl-2 were observed and determined with immunofluorescence and laser scanning confocal microscope. **Results** Macroscopic observation revealed that the gastrointestinal motility of rats was normal in the control group. Compared with the control group, gastro intestine was significantly expanded with paralytic ileus in MODS group. It was shown by transmission electron microscopy that intermediate filament structure of ICC-DMP was clear without swelling of mitochondria; chromatin distributed uniformly with small amounts of heterochromatin aggregated in perinuclear. Compared with the control group, intermediate filament structure of ICC-DMP was fuzzy, and mitochondria were swollen obviously in MODS group; chromatin was assembled in nucleus centre. It was shown by laser scanning confocal microscope that the network structure of ICC-DMP was clear, the expression of c-kit and Bcl-2 was strongly and overlapping; the expression of Bax was weak and scatter distributed. Compared with control group, ICC-DMP quantity

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.017

基金项目: 国家自然科学基金 (81273920)

作者单位: 116011 辽宁大连, 大连医科大学附属第一医院腹部急症外科

通讯作者: 齐清会, Email: qiqh@medmail.com.cn

in MODS group was significantly reduced (cells/HP:  $15.80 \pm 2.30$  vs.  $25.70 \pm 3.97$ ,  $t = 6.819$ ,  $P = 0.000$ ), and ICC network was incomplete. The expression of c-kit and Bcl-2 was significantly decreased as compared with control group [c-kit (fluorescence intensity):  $129.56 \pm 36.90$  vs.  $307.23 \pm 40.07$ ,  $t = 10.314$ ,  $P = 0.000$ ; Bcl-2 (fluorescence intensity):  $103.23 \pm 25.19$  vs.  $378.92 \pm 43.79$ ,  $t = 17.259$ ,  $P = 0.000$ ], whereas, the expression of Bax was significantly increased (fluorescence intensity:  $270.94 \pm 36.98$  vs.  $92.57 \pm 20.92$ ,  $t = -13.277$ ,  $P = 0.000$ ). **Conclusion** The mechanism of gastrointestinal motility dysfunction in MODS maybe closely related to ultrastructural damage of ICC-DMP, changes of c-kit phenotypic and activation of mitochondrial apoptosis pathway.

**【Key words】** Multiple organ dysfunction syndrome; Interstitial cells of Cajal in deep muscular layer; Apoptosis; Bax; Bcl-2

多器官功能障碍综合征(MODS)是在急危重疾病反应过程中同时或序贯出现2个或以上重要器官系统功能障碍的临床综合征<sup>[1-2]</sup>。MODS概念提出至今已有40余年,但病死率仍居高不下,是威胁急危重病患者生命的重要原因之一<sup>[3-4]</sup>。充分认识MODS的病因和发病机制,有助于早期诊断与治疗,及时阻断病情的发展<sup>[2,4]</sup>。近年来研究证明,胃肠动力功能障碍导致的肠源性内毒素血症和菌血症是促发MODS的重要原因<sup>[5-7]</sup>。深肌层Cajal间质细胞(ICC-DMP)上表达多种神经递质,是肠神经冲动传递至平滑肌的中介和桥梁,其形态和功能的改变直接影响胃肠的运动功能<sup>[8-9]</sup>。本研究通过建立细菌性腹膜炎致MODS动物模型,观察大鼠小肠ICC-DMP的超微结构、网络结构以及Bax/Bcl-2表达的变化,探讨ICC-DMP的凋亡对MODS胃肠运动功能的影响。

## 1 材料和方法

**1.1 主要实验试剂:**兔抗大鼠Bax和Bcl-2抗体(武汉博士德生物工程有限公司),山羊抗大鼠表型标志酪氨酸激酶受体(c-kit)抗体和驴抗兔异硫氰酸荧光素(FITC)标记的IgG抗体(美国Santa Cruz公司),驴抗山羊Cy3标记的IgG抗体(美国Proteintech Group公司),4,6-二乙酰基-2-苯基吲哚(DAPI,江苏碧云天生物技术研究),牛血清白蛋白(BSA,美国Sigma公司),荧光封片剂(美国Vector公司),Tris-HCl、曲通X-100(Triton X-100,美国Amresco公司);大肠杆菌混悬液(E.coli)由大连医科大学附属第一医院检验科提供。

**1.2 实验动物分组及MODS模型建立:**清洁级成年Wistar大鼠40只,雌雄不限,体质量约200g,购自大连医科大学动物实验中心,动物合格证号:SCXK(辽)2008-0002。按随机数字表法将大鼠分为对照组和MODS组,每组20只。无菌条件下腹腔注射 $8 \times 10^8$  cfu/mL大肠杆菌混悬液1 mL建立细菌性腹膜炎致MODS模型<sup>[10]</sup>;对照组注射1 mL生理盐水。

本实验动物处置方法符合动物伦理学标准。

## 1.3 检测指标及方法

**1.3.1 小肠肌层全厚标本的制作:**模型建立24 h后取各组存活大鼠的上段小肠,迅速去除肠管内容物,用4%多聚甲醛固定过夜(4℃)。解剖显微镜下剥除黏膜和黏膜下层,制作小肠肌层全厚标本。

**1.3.2 透射电镜观测:**将小肠肌层全厚标本切成 $1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm}$ 的肌条,于3%戊二醛中室温下预固定2 h,1%四氧化锇再次固定1.5 h,丙酮逐级脱水、包埋、固化、超薄切片机切片,3%醋酸铀-枸橼酸铅双染,透射电镜下观测并采集图像。

**1.3.3 激光扫描共聚焦显微镜观测:**参照Nemeth和Puri<sup>[11]</sup>的实验方法进行免疫荧光染色。将小肠肌层标本于0.05 mol/L Tris-HCl缓冲液(含0.5% TritonX-100)中孵育4 h,1% BSA室温封闭1 h,4℃山羊抗大鼠c-kit抗体孵育48 h,驴抗山羊Cy3标记的IgG抗体避光孵育2 h,4℃兔抗大鼠Bax或Bcl-2抗体避光孵育48 h,驴抗兔FITC标记的IgG抗体避光孵育2 h,荧光封片剂封片。以488 nm的激发波长激发FITC,543 nm的激发波长激发Cy3,显微镜下观测并采集图像。ICC-DMP阳性标识为红色,Bax和Bcl-2阳性标识为绿色。每组取10个标本检测,应用EZ-C1 3.70软件进行图像采集和重建,应用Image-Pro Plus 6.0软件进行荧光表达分析。

**1.4 统计学处理:**采用SPSS 13.0软件对数据进行统计学分析。计量数据以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用成组 $t$ 检验;计数数据采用 $\chi^2$ 检验; $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

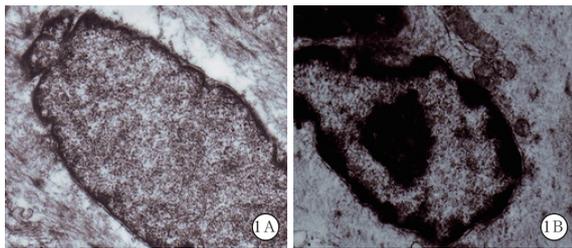
## 2 结果

**2.1 动物死亡率:**制模24 h后,对照组20只大鼠均存活;MODS组20只大鼠中死亡11只,死亡率为55%,与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

**2.2 胃肠大体标本:**对照组大鼠腹腔无腹水或少量无色腹水,胃肠形态正常,肠管呈粉红色,蠕动正常。MODS组大鼠腹腔内有大量腹水,肠管呈暗红色且扩张明显,胃肠梗阻征象明显;肠腔内可见血性渗出

液,部分黏膜坏死。

**2.3 透射电镜下观察(图1):**对照组 ICC-DMP 胞质内可见大量结构清晰的中间丝,未见肿胀的线粒体;染色质分布均匀,细胞核边缘可见少量的异染色质聚集。与对照组比较,MODS 组 ICC-DMP 胞质内容物电子密度明显降低,且分布明显不均匀,中间丝结构紊乱,形态模糊,连续性被破坏,细胞质有大量空泡形成,并可见大量明显肿胀的线粒体;细胞核电子密度明显升高,且分布明显不均匀,异染色质在细胞核中央聚集成团块状,在细胞核边缘成簇状附着在核膜内侧。



**图1** 透射电镜下观察两组大鼠小肠深肌层 Cajal 间质细胞 (ICC-DMP) 超微结构 对照组 (A) ICC-DMP 胞质内存在大量的中间丝,未见肿胀的线粒体;染色质密度均匀,胞核边缘存在异染色质聚集。与对照组比较,多器官功能障碍综合征 (MODS) 组 (B) ICC-DMP 胞质电子密度明显降低,中间丝呈絮状且形态紊乱,胞质中存在大量空泡,线粒体肿胀明显;胞核电子密度不均,其边缘和中央可见大量的染色质聚集 醋酸铀-枸橼酸铅双染 ×1 000

**2.4 激光扫描共聚焦显微镜下观察**

**2.4.1 小肠 ICC-DMP 上 Bcl-2 的表达(图2;表1):**对照组(图2A) ICC-DMP 形态清晰,呈线形排列,细胞两端发出突起,并相互连接成网络结构, c-kit 表达较强; Bcl-2 阳性表达与 c-kit 阳性表达有大面积的重合区域。MODS 组(图2B) ICC-DMP 形态模糊,网络样结构受到明显的破坏, ICC-DMP 数量

较对照组明显减少 ( $P=0.000$ ),细胞两端发出的突起长度缩短,部分细胞甚至无突起可见,相邻细胞间的距离增大; c-kit 表达较对照组明显减弱 ( $P=0.000$ ),阳性表达区域不能包绕细胞核,提示 Cajal 间质细胞 (ICC) 上的 c-kit 表型发生变化,仅在细胞局部表达; Bcl-2 表达较对照组明显减弱 ( $P=0.000$ ),且分布不均。

**表1** 两组大鼠小肠 ICC-DMP 网络和 Bax/Bcl-2 表达分析 ( $\bar{x} \pm s$ )

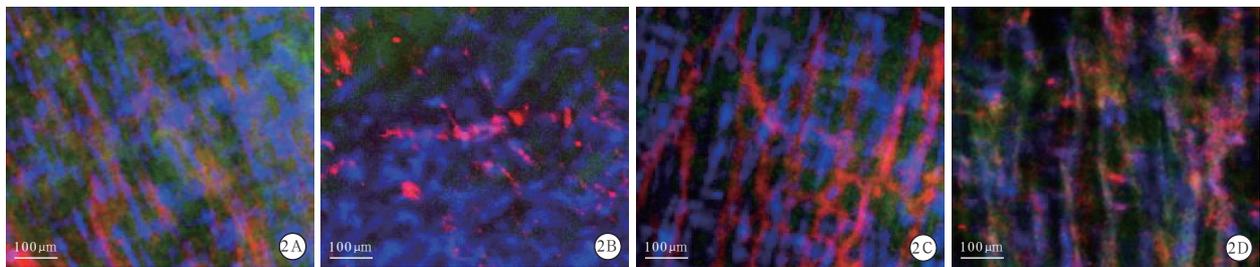
组别	动物数(只)	ICC 数量(个/HP)	c-kit(荧光强度)
对照组	10	25.70 ± 3.97	307.23 ± 40.07
MODS 组	10	15.80 ± 2.30	129.56 ± 36.90
<i>t</i> 值		6.819	10.314
<i>P</i> 值		0.000	0.000

组别	动物数(只)	Bcl-2(荧光强度)	Bax(荧光强度)
对照组	10	378.92 ± 43.79	92.57 ± 20.92
MODS 组	10	103.23 ± 25.19	270.94 ± 36.98
<i>t</i> 值		17.259	-13.277
<i>P</i> 值		0.000	0.000

注: ICC-DMP 为深肌层 Cajal 间质细胞, MODS 为多器官功能障碍综合征, ICC 为 Cajal 间质细胞, c-kit 为表型标志酪氨酸激酶受体

**2.4.2 小肠 ICC-DMP 上 Bax 的表达(图2;表1):**对照组(图2C) ICC-DMP 呈梭形,细胞间通过两端发出的突起相互连接,细胞排列整齐, c-kit 阳性表达区域包绕细胞核,形成清晰的细胞结构,并可见成对出现的 ICC-DMP ; Bax 表达较弱,呈散在分布,且与 c-kit 阳性表达重合区域较少。MODS 组(图2D) ICC-DMP 数量较对照组明显减少 ( $P=0.000$ ), c-kit 表达呈散在分布,细胞结构模糊,相互间的连接减少,荧光强度明显降低 ( $P=0.000$ ); Bax 荧光强度明显增强 ( $P=0.000$ ),分布密集,与 c-kit 阳性表达重合区域较多。



**图2** 激光扫描共聚焦显微镜下观察 Bcl-2 (A、B) 和 Bax (C、D) 在两组大鼠小肠深肌层 Cajal 间质细胞 (ICC-DMP) 网络上的表达 红色标记表型标志酪氨酸激酶受体 (c-kit),绿色标记 Bcl-2 (A、B) 和 Bax (C、D),蓝色标记细胞核。对照组 (A) ICC-DMP 形态清晰,呈线形排列,细胞两端发出突起并相互连接成网络结构, Bcl-2 和 c-kit 表达清晰;对照组 (C) ICC-DMP 呈梭形,细胞排列整齐,并可见成对出现的 ICC-DMP,相邻细胞通过突起相互连接, c-kit 表达清晰, Bax 表达较弱并呈散在分布。多器官功能障碍综合征 (MODS) 组 (B、D) ICC-DMP 形态模糊,结构相互间的连接减少,数量减少,突起长度缩短,相邻细胞间的距离增大; c-kit 呈散在分布,表达较对照组明显减弱,表型发生变化,仅在细胞局部表达, ICC-DMP 网络样结构受到明显的破坏; Bcl-2 表达较对照组明显减弱,且分布不均 (B),而 Bax 荧光强度明显增强,分布密集 (D) 免疫荧光 高倍放大

### 3 讨论

解剖学研究证实, ICC在消化道平滑肌全层均有分布,可分为肌间 ICC (ICC-MY)、黏膜下 ICC (ICC-SM)、肌内 ICC (ICC-IM) 和 ICC-DMP<sup>[8,12-13]</sup>。其中, ICC-DMP 是分布在小肠环层肌内的一个特殊类型的 ICC-IM, 与环层肌深肌丛神经联系紧密<sup>[14-15]</sup>。近年来研究发现, ICC-DMP 拥有数目众多的线粒体和小凹蛋白, 与平滑肌细胞间存在缝隙连接, 同时与肠神经末梢存在紧密连接<sup>[16-17]</sup>。免疫学研究证实, ICC-DMP 可强烈表达 P 物质 (SP) 神经递质受体 NK1R, 同时在出生不久的大鼠 ICC-DMP 上即可发现呈阳性表达的 NK1R, 而其临近的神经突触则可以表达 SP<sup>[18]</sup>, 所以认为 ICC-DMP 是肽能神经的传递中介。其他多种兴奋性肠神经 (如胆碱能神经) 和抑制性肠神经 (如一氧化氮能神经) 都在 ICC-DMP 上存在作用靶点<sup>[19-21]</sup>。因此, ICC-DMP 具有将胃肠神经信号传递至平滑肌细胞, 最终促发胃肠蠕动的重要生理功能<sup>[22]</sup>, 其形态结构和生理功能的损伤与胃肠动力减弱密切相关。

MODS 状态下机体首先保证心、脑、肾等重要器官的功能, 循环系统发生血流再分配, 导致消化系统出现缺血性损伤, 进一步破坏黏膜屏障, 发生肠源性菌血症等病理改变。持续的病理因素作用下可以诱发细胞凋亡。Duran-Bedolla 等<sup>[23]</sup>发现, 在脓毒症发展至 MODS 过程中, 线粒体功能障碍导致的氧化还原失衡反应具有重要作用。国内学者研究发现, 线粒体膜通透性转换孔 (MPTP) 的激活是诱发脓毒症大鼠肝细胞凋亡的重要机制之一<sup>[24]</sup>。这些研究结果均提示线粒体途径的激活可能与危重病细胞损伤密切相关。本实验利用透射电镜对 ICC-DMP 超微结构的观察亦得出相似的结论。在 MODS 状态下, ICC-DMP 出现了染色质中聚和边聚、线粒体肿胀明显、细胞质空泡形成等一系列的典型凋亡特征, 提示 MODS 状态下 ICC-DMP 发生了凋亡, 且线粒体的损伤可能在其中起到了关键性作用。

目前的研究观点认为, 线粒体膜通透性改变导致的细胞色素 C (Cyt C) 释放是细胞凋亡的中心环节<sup>[25]</sup>。Bcl-2 和 Bax 是决定线粒体膜通透性的一对关键蛋白。存在于细胞质中的 Bax 蛋白被激活后, 不可逆性地开放 MPTP, 损伤氧化呼吸链, 减少 ATP 生成, 细胞能量代谢发生障碍, 同时 Cyt C 被释放至胞质激活线粒体凋亡途径<sup>[25-28]</sup>。Bcl-2 蛋白具有稳定线粒体膜、抑制 Cyt C 释放、阻断线粒体凋亡途径

激活的作用<sup>[25-28]</sup>。本研究结果显示, MODS 大鼠小肠 ICC-DMP 上的 Bax 表达较对照组明显升高且分布密集, 而 Bcl-2 表达则明显下降。提示 MODS 状态下 ICC-DMP 上的 Bax 和 Bcl-2 表达与分布的异常变化使得线粒体膜通透性持续性升高, 导致 Cyt C 释放, 激活线粒体凋亡途径, 最终诱发细胞凋亡。另外本研究还显示, MODS 发生后大鼠小肠 ICC-DMP 上 c-kit 的表达明显减少, 在一些 ICC-DMP 细胞膜上呈部分表达, 细胞形态紊乱, 发出的突起缩短, 部分细胞甚至无突起, ICC-DMP 网络受到明显破坏。c-kit 是控制 ICC 存活和增殖的关键因素, 同时也是目前公认的 ICC 特异性标志蛋白, 可以被干细胞因子 (SCF) 激活。研究证实, 通过控制 SCF 可以阻断 c-kit 的信号, 导致 ICC 和空肠电节律的重建, 当 c-kit 受体被阻断, ICC 几乎从空肠里完全消失, 同时慢波节律也消失<sup>[29-31]</sup>。研究亦发现, 在全性梗阻的小肠近端 50 mm 处, c-kit 表达明显减弱, 提示 ICC 的表型发生了变化, 转变为平滑肌或者成纤维细胞, 从而导致 ICC 的慢波起搏、神经信号传导功能破坏<sup>[32]</sup>。因此我们推断, MODS 发生后可以导致 ICC-DMP 表型改变, 从而损伤 ICC-DMP 网络结构, 破坏胃肠道起搏的电生理基础和神经信号传递。

综上所述, MODS 胃肠动力障碍的发生机制可能与其激活 ICC-DMP 线粒体凋亡途径、ICC-DMP 表型改变和网络样结构破坏密切相关。研究发现, Crohn 病患者结肠 ICC 的胞质和胞核电子密度均明显降低<sup>[33]</sup>; 而本研究显示, MODS 状态下大鼠小肠 ICC 细胞质电子密度呈下降趋势, 而细胞核的电子密度呈现不均一状态。此现象的发生是否意味着急性慢性损伤的病理生理机制不同, 抑或与受累部位的不同有关, 尚待进一步研究证实。

### 参考文献

- [1] David S, Mukherjee A, Ghosh CC, et al. Angiotensin-2 may contribute to multiple organ dysfunction and death in sepsis [J]. Crit Care Med, 2012, 40 (11): 3034-3041.
- [2] 饶惠清, 黄道永, 黄樱菲, 等. 早期干预对遏制继发性多器官功能障碍综合征的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21 (4): 270-273.
- [3] Rooyackers O, Kouckek-Zadeh R, Tjäder I, et al. Whole body protein turnover in critically ill patients with multiple organ failure [J]. Clin Nutr, 2014, 5. pii: S0261-5614 (14) 00045-4.
- [4] 王海春. 探究多器官功能障碍综合征的本质寻找简单诊断和高效的治疗方法[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (3): 129-130.
- [5] Schmid-Schönbein GW, Chang M. The autodigestion hypothesis for shock and multi-organ failure [J]. Ann Biomed Eng, 2014, 42 (2): 405-414.
- [6] 王印华, 尤丕聪, 唐明贵, 等. 卡巴胆碱对创伤患者肠屏障功能的保护作用[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21 (4):

- 254-257.
- [7] 朱承睿,丁仁璇,孙旖旎,等. 脂肪酸结合蛋白与严重脓毒症患者肠道损伤的相关性研究[J]. 中华危重病急救医学,2014,26(6):420-424.
- [8] Blair PJ, Bayguinov Y, Sanders KM, et al. Interstitial cells in the primate gastrointestinal tract [J]. Cell Tissue Res,2012,350(2):199-213.
- [9] 楼征,黎介寿. 大鼠小肠 Cajal 细胞网络结构及超微结构分析[J]. 肠外与肠内营养,2008,15(1):4-6.
- [10] 陈哲宇,齐清会. 多器官功能不全综合征大鼠结肠运动功能变化和机制的研究[J]. 中华实验外科杂志,2004,21(3):341-342.
- [11] Nemeth L, Puri P. Three-dimensional morphology of c-Kit-positive cellular network and nitrergic innervation in the human gut [J]. Arch Pathol Lab Med,2001,125(7):899-904.
- [12] Takaki M. Gut pacemaker cells: the interstitial cells of Cajal (ICC) [J]. J Smooth Muscle Res,2003,39(5):137-161.
- [13] 翁超,袁琴,范莹. Cajal 间质细胞的研究进展 [J]. 世界华人消化杂志,2012,20(20):1848-1852.
- [14] Iino S, Horiguchi S, Horiguchi K. Interstitial cells of Cajal in the gastrointestinal musculature of W (jic) c-kit mutant mice [J]. J Smooth Muscle Res,2011,47(3-4):111-121.
- [15] 张丹,夏志伟,韩亚京. 长期慢性束缚水浸应激对大鼠胃窦 Cajal 间质细胞数量的影响[J]. 世界华人消化杂志,2010,18(9):920-925.
- [16] Iino S, Horiguchi K, Nojyo Y. W (sh) /W (sh) c-Kit mutant mice possess interstitial cells of Cajal in the deep muscular plexus layer of the small intestine [J]. Neurosci Lett,2009,459(3):123-126.
- [17] Lee SE, Wi JS, Min YI, et al. Distribution and three-dimensional appearance of the interstitial cells of Cajal in the rat stomach and duodenum [J]. Microsc Res Tech,2009,72(12):951-956.
- [18] Faussone-Pellegrini MS. Relationships between neurokinin receptor-expressing interstitial cells of Cajal and tachykinergic nerves in the gut [J]. J Cell Mol Med,2006,10(1):20-32.
- [19] Cinci L, Faussone-Pellegrini MS, Rotondo A, et al. GLP-2 receptor expression in excitatory and inhibitory enteric neurons and its role in mouse duodenum contractility [J]. Neurogastroenterol Motil,2011,23(9):e383-392.
- [20] 王广勇,高峻,李兆申. 消化道 Cajal 间质细胞介导肠神经传递的研究进展[J]. 国际消化病杂志,2007,27(5):348-349,360.
- [21] 刘诗. 胃肠道 Cajal 间质细胞[J]. 临床消化病杂志,2009,21(2):104-106.
- [22] Smith K. Neurogastroenterology. ICC act as pacemakers to control segmentation motor activity in the gut [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2014,11(4):203.
- [23] Duran-Bedolla J, Montes de Oca-Sandoval MA, Saldaña-Navor V, et al. Sepsis, mitochondrial failure and multiple organ dysfunction [J]. Clin Invest Med,2014,37(2):E58-69.
- [24] 陶珮,尹海燕,马永辉. 姜黄素对脓毒症大鼠肝细胞线粒体膜通透性转换的作用机制研究[J]. 中华危重病急救医学,2014,26(9):666-670.
- [25] 褚薇薇,聂蕾,和新盈,等. 细胞色素 c 在后处理抗大鼠肠缺血-再灌注损伤细胞凋亡中的变化[J]. 生理学报,2010,62(2):143-148.
- [26] Gesing A, Masternak MM, Wang F, et al. Decreased expression level of apoptosis-related genes and/or proteins in skeletal muscles, but not in hearts, of growth hormone receptor knockout mice [J]. Exp Biol Med (Maywood),2011,236(2):156-168.
- [27] Sakinah SA, Handayani ST, Hawariah LP. Zerubone induced apoptosis in liver cancer cells via modulation of Bax/Bcl-2 ratio [J]. Cancer Cell Int,2007,7:4.
- [28] 张艳敏,崔乃强,张淑坤. 肺承气汤对严重腹腔感染大鼠肺组织细胞凋亡的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2014,21(3):165-169.
- [29] Tong W, Jia H, Zhang L, et al. Exogenous stem cell factor improves interstitial cells of Cajal restoration after blockade of c-kit signaling pathway [J]. Scand J Gastroenterol,2010,45(7-8):844-851.
- [30] 杨关根,刘智勇,杨琴燕,等. 便秘二号方对慢传输型便秘大鼠 Cajal 间质细胞及 C-KIT 表达的影响[J]. 中国中西医结合外科杂志,2010,16(2):203-206.
- [31] 龙庆林,房殿春,史洪涛,等. 糖尿病大鼠胃窦 SCF-Kit 信号改变及其对 Cajal 间质细胞的影响[J]. 第三军医大学学报,2007,29(2):141-143.
- [32] 郭新,刘东海,黄旭,等. 小鼠不全性肠梗阻对 Cajal 间质细胞类型的影响[J]. 世界华人消化杂志,2011,19(18):1886-1891.
- [33] Wang XY, Zarate N, Soderholm JD, et al. Ultrastructural injury to interstitial cells of Cajal and communication with mast cells in Crohn's disease [J]. Neurogastroenterol Motil,2007,19(5):349-364.

(收稿日期:2014-12-17)

(本文编辑:李银平)

## • 科研新闻速递 •

## 全身炎症反应及血清内毒素水平可预测酒精性肝炎多器官功能衰竭和死亡

酒精性肝炎(AH)经常发展为多器官功能衰竭(MOF)而死亡。然而,发生机制和促进因素在很大程度上是未知的。患者甚至在入院时没有感染的情况下常表现出全身炎症反应综合征(SIRS)的症状。有学者推测 SIRS 的存在可能诱发 AH 患者发生 MOF 并导致死亡。为了验证这个假设,他们在活检病理证实 AH 患者中进行了一项队列研究,在对所有患者的 SIRS 和感染进行评估后,采用多变量分析确定与 MOF 和 90 d 病死率相关的独立因素。结果显示:入院时,有 32 例(19.8%)患者被诊断为细菌感染,而 75 例(46.3%)符合 SIRS 诊断标准。58 例患者(35.8%)住院期间发生了 MOF。短期病死率在发生 MOF 患者中较高(62.1%比 3.8%, $P<0.001$ )。SIRS 的存在是 MOF 的主要预测因素(比值比=2.69, $P=0.025$ ),并与病死率密切相关。研究还发现,只要存在 SIRS,无论有无感染,患者 MOF 发展进程和短期病死率是相似的。最后,研究者试图通过检测血清标志物区分 SIRS 和感染。结果显示,入院时血清高敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、降钙素原(PCT)和脂多糖(LPS)均可预测病死率。PCT 还可确定那些存在 SIRS 和感染的患者,但血清 hs-CRP 不行;血清 LPS 水平可预测 MOF 和对泼尼松龙治疗的反应。研究者据此得出结论:无论是否存在感染,SIRS 都是 AH 患者 MOF 和病死率的主要预测因子;血清 PCT 水平可以帮助识别患者是否有感染;LPS 水平可能有助于预测病死率和对激素治疗的反应。

喻文,罗红敏,编译自《Hepatology》,2015-03-11(电子版)